

Szczepienia ochronne u dorosłych chorych na nowotwory hematologiczne oraz u chorych z asplenią – zalecenia PTHiT i sekcji do spraw zakażeń PALG

Vaccination of adult patients with hematological malignancies and patients with asplenia – guidelines of PTHiT and Infectious Diseases Working Group PALG

Streszczenie

Zakażenia należą do najczęstszych przyczyn chorobowości i śmiertelności chorych na nowotwory hematologiczne, a stosowanie szczepień ochronnych może w istotnym stopniu wpłynąć na zmniejszenie częstości ich występowania. W pracy przedstawiono przegląd danych dotyczących ryzyka zakażeń oraz skuteczności immunizacji czynnej u chorych na nowotwory hematologiczne i u pacjentów z anatomiczną lub czynnościową asplenią. Ponadto zawarto rekomendacje dla populacji polskich pacjentów opracowane przez Sekcję Zakażeń Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) oraz Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów. Uwzględniono zarówno zalecenia ogólne dotyczące chorych na nowotwory, jak i szczegółowe odnoszące się do określonych nowotworów hematologicznych. Przedstawiono również propozycje poprawy organizacji szczepień u chorych na nowotwory hematologiczne w Polsce.

Abstract

Infections belong to the most common reasons of morbidity and mortality in patients with hematological malignancies and vaccinations may considerably reduce the incidence of infections. In this paper, we present a review of the data concerning infectious risk and efficacy of active immunization in patients with hematological malignancies as well as in patients with anatomical or functional asplenia. The current guidelines for the Polish patient population worked out by Infectious Diseases Working Group of Polish Adult Leukemia Group (PALG) and Polish Society of Haematology and Blood Transfusion (PTHiT) are also presented. The guidelines include general recommendations for patients with neoplasms and more detailed recommendations for particular hematological malignancies. We also propose how to ameliorate the vaccination program in patients with hematological malignancies in Poland.

© 2018 Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, Institute of Hematology and Transfusion Medicine. All rights reserved.

Słowa kluczowe:

szczepienia, zalecenia, nowotwory hematologiczne

Keywords:

vaccines, guidelines, hematological malignancies

WPROWADZENIE

Szczepienia ochronne są istotnym elementem profilaktyki zakażeń. Ich skuteczność indywidualna zależy od immunogenności szczepionki, schematu podawania oraz stanu układu odpornościowego organizmu [1]. Stosując immunizację czynną, redukuje się nie tylko indywidualne ryzyko pacjenta, lecz zmniejsza także liczbę potencjalnych źródeł zakażenia i krążącego czynnika zakaźnego, zapewniając dobry stan tzw. odporności zbiorowej (ang. *herd immunity*). Nowotwory hematologiczne stanowią wyzwanie ze względu na zróżnicowane zaburzenia odporności swoistej i nieswoistej, które z jednej strony zwiększają podatność na zakażenia, a z drugiej ograniczają odpowiedź humoralną i komórkową na immunizację czynną oraz zwiększają ryzyko powikłań po podaniu szczepionek z żywych patogenów.

Istnieje niewiele danych wykazujących ochronne działanie szczepień w grupie chorób rzadkich, a większość badań klinicznych dotyczących skuteczności poszczególnych szczepionek przeprowadzona została

wśród osób immunokompetentnych. Istotne znaczenie ma także stosowana u chorego terapia przeciwnowotworowa. Cytostatyki, leki biologiczne, cząsteczki celowane i leki immunosupresyjne wykorzystywane w leczeniu onkohematologicznym w różnym stopniu wpływają na odpowiedź immunologiczną [2]. Wymusza to konieczność dostosowania kalendarza szczepień do rodzaju terapii i statusu choroby zasadniczej.

W pracy przedstawiono przegląd danych dotyczących ryzyka zakażeń oraz skuteczności szczepień u dorosłych chorych na nowotwory hematologiczne i u pacjentów z anatomiczną lub czynnościową asplenią, a także rekomendacje Sekcji Zakażeń Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) i Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów dotyczących szczepień dla tej grupy pacjentów opracowane w oparciu o wytyczne *European Conference on Infection in Leukemia 7* (ECIL) [3], *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) [4], *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [5] oraz uzupełnione zgodnie z opinią autorów. Poziom rekomendacji zaleceń przedstawiono w tabeli I. U osób poddawanych

Article history:

Received: 13.08.2018

Accepted: 03.10.2018

Iwona Hus¹, Agnieszka Piekarska², Jacek Roliński³, Katarzyna Brzeźniakiewicz-Janus⁴, Krzysztof Giannopoulos⁵, Krzysztof Jamrozik⁶, Beata Piątkowska-Jakubas⁷, Agnieszka Wierzbowska⁸, Jan Maciej Zaucha², Sebastian Giebel⁹, Tadeusz Robak⁸, Lidia Gil¹⁰

¹ Samodzielna Pracownia Transplantologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

² Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska

³ Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

⁴ Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Zielonogórskiego, Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wielkopolskim, Polska

⁵ Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

⁶ Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, Polska

⁷ Katedra i Klinika Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska

⁸ Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

⁹ Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Centrum Onkologii w Gliwicach, Polska

¹⁰ Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

* Adres do korespondencji: Iwona Hus, Samodzielna Pracownia Transplantologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 11, 20-081 Lublin, Polska, e-mail: iwonach.hus@gmail.com

Tabela I. Poziom zaleceń oraz system oceny jakości dowodów medycznych stanowiących podstawę zaleceń (www.escmid.org)
Table I. Grading system to evaluate the quality of evidence supporting recommendation (www.escmid.org)

Siła zaleceń		
Stopień A	ECIL	Silnie rekomenduje stosowanie
Stopień B		Umiarkowanie rekomenduje stosowanie
Stopień C		Marginalnie rekomenduje stosowanie
Stopień D		Nie zaleca stosowania

Jakość dowodów	
Poziom I	Dowody z co najmniej 1 prawidłowo zaprojektowanego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego
Poziom II*	Dowody z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji; badania kohortowego lub kliniczno-kontrolnego (preferowane badania z więcej niż 1 ośrodka); liczne badania seryjne lub istotne wyniki z niekontrolowanych badań eksperymentalnych
Poziom III	Dowody w oparciu o opinie uznanych autorytetów, doświadczenie kliniczne, opisy przypadków lub stanowiska ekspertów

* Indeks dodatkowy:

r: metaanaliza lub systematyczny przegląd randomizowanych badań kontrolowanych

t: dowody przeniesione, np. z innych kohort chorych lub w sytuacji podobnego statusu immunologicznego

h: komparatorem jest historyczna grupa kontrolna

u: niekontrolowane badanie kliniczne

a: opublikowane streszczenie zjazdowe (przedstawione na konferencji międzynarodowej)

transplantacji komórek krwiotwórczych, niezależnie od rozpoznania choroby podstawowej, zaleca się stosowanie szczepień zgodnie z opublikowanymi wcześniej wytycznymi [6]. Warto przy tym zwrócić uwagę, że aktualne zalecenia ECIL [3] dotyczące szczepień nie odnoszą się do nowych leków, których wpływ na układ odporności nie został jeszcze w pełni poznany.

OGÓLNE ZALECENIA DOTYCZĄCE CHORYCH NA NOWOTWORY

W licznych badaniach, które przedstawiono poniżej, potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność szczepień ochronnych w zapobieganiu infekcjom i zmniejszeniu śmiertelności z ich powodu u chorych na nowotworowe i nienowotworowe choroby krwi. Przeciwwskazania do ich przeprowadzenia są wąskie i obejmują następujące stany [2]:

- Czynna choroba nowotworowa w okresie intensywnej chemioterapii i/lub radioterapii.
- Czynna infekcja.
- Intensywna immunosupresja:
 - ⊙ steroidoterapia: prednizon > 0,5 mg/kg/dobę > 14 dni,
 - ⊙ rytuksymab lub inne przeciwciała monoklonalne anty-CD20.

Szczepienia powinny być podawane przed rozpoczęciem leczenia choroby nowotworowej, co w praktyce rzadko jest możliwe. Konieczne jest przestrzeganie następujących zasad [1, 3]:

- Szczepionki inaktywowane ≥ 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego, nie wcześniej niż 3 miesiące po zakończeniu chemioterapii i/lub radioterapii i nie wcześniej niż 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem lub innym przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20.
- Szczepionki żywe ≥ 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego.
- Immunizacja szczepionkami inaktywowanymi może być prowadzona w okresie leczenia podtrzymującego lub mniej intensywnego przeciwnowotworowego, jednak nie można

traktować jej jako równoważną ze szczepieniem osób immunokompetentnych.

- Immunizacja żywymi szczepionkami jest przeciwwskazana w okresie leczenia przeciwnowotworowego.
- Podanie szczepionki żywej można rozważyć indywidualnie po ustąpieniu stanu immunosupresji, tj. w stanie remisji choroby, nie wcześniej niż 3 miesiące po zakończeniu chemioterapii i/lub radioterapii oraz nie wcześniej niż 12 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem lub innym przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20.
- Immunizacja szczepionkami żywymi jest przeciwwskazana w stanie immunosupresji związanej z przewlekłą terapią, np. leczenie ruksolitynem, inhibitorem kinazy tyrozynowej.

Najwyższą rekomendację mają następujące szczepienia [1, 4]:

- **Szczepienie sezonowe przeciwko grypie** – standardowo jedna dawka szczepionki inaktywowanej. Istnieją dane o korzystnym efekcie podania drugiej dawki szczepionki u części pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pierwszą dawkę.
- **Szczepienie skoniugowaną szczepionką przeciw *Streptococcus pneumoniae* (PCV13), a po co najmniej 8 tygodniach szczepionką polisacharydową (PPSV23) w celu poszerzenia spektrum odporności.**
- **Szczepienie przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV; *hepatitis B virus*)** u chorych na przewlekłe choroby wymagające hospitalizacji oraz przetoczeń preparatów krwiopochodnych, którzy nie posiadają ochronnego miana przeciwciał anty-HBs oraz są HBsAg(-) i anty-HBc(-). U pacjentów onkohematologicznych rekomendowany jest schemat dla osób z obniżoną odpornością (0, 1, 2, 6 miesięcy). Schemat tzw. przyspieszony (1-7-21 dni) cechuje się niską skutecznością na poziomie nieprzekraczającym 30%. Należy liczyć się z możliwością niewytworzenia ochronnego miana przeciwciał lub ich szybkiego obniżania się. W sytuacji braku odpowiedzi można schemat powtórzyć z zastosowaniem podwójnej dawki szczepionki (40 mcg). W przypadku obniżenia

stężenia przeciwciał anti-HBs < 10 IU/l zaleca się podanie dawki przypominającej.

Szczepionki zalecane u chorych na nowotwory hematologiczne oraz u chorych z asplenią przedstawiono szczegółowo w tabeli II. Można stosować jednocześnie kilka szczepionek, pamiętając o ich podawaniu w odrębne części ciała.

Należy pamiętać, że część chorych nie odpowiada na szczepienie, a ich skuteczność może być oceniona poprzez pomiar stężenia swoistych przeciwciał [7]. Taką ocenę wykonuje się w ramach badań klinicznych, nie są one zalecane w codziennej praktyce. Listę szczepionek żywych przedstawiono w tabeli III.

Tabela II. Szczepienia ochronne zalecane u chorych na nowotwory hematologiczne (NH) i pacjentów z anatomiczną lub czynnościową asplenią (S) oraz sposób ich podawania

Table II. Vaccines recommended in patients with haematological malignancies (NH) and with anatomic or functional asplenia (S) and administration strategies

Rodzaj szczepionki	Sposób podawania
Skoniugowana szczepionka 13-walentna przeciwko <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PCV13) Prevenar 13 – jedyny zarejestrowany w Polsce preparat dla osób dorosłych (NH i S)	<ul style="list-style-type: none"> Jednorazowo domięśniowo (i.m.) w mięsień naramienny Brak danych co do konieczności powtarzania szczepienia PCV13
Polisacharydowa szczepionka przeciwko <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PPSV23) Pneumovax 23 – jedyny preparat obecnie dostępny w Polsce (NH i S)	<ul style="list-style-type: none"> Podskórnio (s.c.) lub i.m. w mięsień naramienny Nie wcześniej niż 8 tygodni po PCV13 Powtórnie podaje się po upływie 5 lat
Szczepionki przeciwko <i>Haemophilus influenzae</i> typu B (HiB) Hiberix – jedyny dostępny preparat (S)	<ul style="list-style-type: none"> Jednorazowo i.m. lub s.c. w mięsień naramienny Brak danych co do konieczności powtarzania szczepienia
Szczepionki przeciwko meningokokom: (S) 1. Skoniugowane szczepionki 4-walentne przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i> grupy A, C, W 135, Y (MCV4) Menveo i Nimenrix – przykładowe preparaty dostępne w Polsce 2. Szczepionka białkowa przeciw meningokokom grupy B Bexsero – jedyny dostępny preparat 3. Szczepionki polisacharydowe przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i> – serogrupy A i C lub A, C, W135 i Y (MPSV) Meningo A + C, Mencevax ACWY – przykładowe preparaty dostępne w Polsce	<ul style="list-style-type: none"> Dwukrotnie i.m. w mięsień naramienny w odstępach 8 tygodni Rozważyć powtórne podanie po upływie 5 lat Jednokrotnie lub dwukrotnie i.m. w mięsień naramienny w odstępach 8 tygodni Immunizacja MPSV daje ochronę na okres 3-5 lat Jednokrotnie i.m. w mięsień naramienny Po upływie okresu ochronnego dawka przypominająca MPSV lub MCV4
Szczepionki inaktywowane przeciw grypie , zawierające powierzchniowe („sub-unit”) lub rozszczepione („split”) antygeny wirusa (NH i S) Influvac – typu „sub-unit” Vaxigrip, IDflu – typu „split”	<ul style="list-style-type: none"> I.m. lub s.c. w mięsień naramienny Powtarzać corocznie przed sezonem grypowym (najlepiej we wrześniu lub październiku) U chorych z wtórnymi zaburzeniami odporności można rozważyć powtórne szczepienie po upływie 1 miesiąca
Szczepionki rekombinowane przeciwko WZW B zawierające powierzchniowy antygen wirusa Engerix B, EUVAX, HBVAXPRO, Hepavax Gene TF – przykładowe preparaty dostępne w Polsce (NH i S)	<ul style="list-style-type: none"> I.m. w mięsień naramienny dawka 20 µg Schemat 0-1- 6 miesięcy (S) Schemat 0-1-2-6 miesięcy (NH) Wyjątkowo s.c. (małopłytkowość lub zaburzenia krzepnięcia) Przy wtórnych zaburzeniach odporności rozważyć dawki podwójne (40 µg) Gdy stężenie anti-HBs < 10 IU/l, zalecane podanie kolejnych 1-3 dawek

Tabela III. Szczepionki przeciwwskazane u chorych na nowotwory hematologiczne lub z asplenią

Table III. Vaccines contraindicated in patients with hematological malignancies or with asplenia

Szczepionka przeciw	Typ szczepionki	
Wirusowi żółtej febry	Żywa inaktywowana	<ul style="list-style-type: none"> Nie wcześniej niż 3 miesiące po zakończeniu chemioterapii i/lub radioterapii Nie wcześniej niż 6-12 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem lub innym przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20
Wirusowi ospy wietrznej/półpaśca (VZV) z niskim mianem wirusa (Varivax®)	Żywa inaktywowana	
Wirusom odry, świnki, różyczki (MMR)	Żywa inaktywowana	
BCG	Żywa	Przeciwwskazana
Wirusowi grypy, donosowa	Żywa	Przeciwwskazana
Polio doustna	Żywa	Przeciwwskazana
Rotawirusowi	Żywa	Przeciwwskazana
VZV z wysokim mianem wirusa (Zostavax®)	Żywa	Przeciwwskazana

Nowotwory mieloproliferacyjne

Wskazania do przeprowadzenia szczepień ochronnych u chorych na zespoły mielodysplastyczne i ostre białaczki szpikowe

Zespoły mielodysplastyczne (*myelodysplastic syndromes* – MDS) i ostre białaczki szpikowe (*acute myeloid leukemias* – AML) są heterogenną grupą nowotworów mieloproliferacyjnych, występujących częściej u osób starszych. Ponad 2/3 osób z rozpoznaniem MDS i ponad połowa chorych na AML jest w wieku powyżej 65 lat. Nie ma opublikowanych badań dotyczących zastosowania i skuteczności szczepień ochronnych w tej grupie chorych.

U chorych na AML i MDS, niezależnie od schorzeń współistniejących i stosowanego leczenia, zaleca się szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom, ze względu na większe ryzyko tych infekcji w porównaniu z populacją ogólną [8-11]. Szczepienia przeciwko grypie powinny być przeprowadzone po zakończeniu chemioterapii [9].

W Polsce, pomimo przeprowadzania szczepień przeciwko HBV u wszystkich noworodków od 1996 roku oraz stosowania bezpiecznych preparatów krwiopochodnych, nadal istnieje ryzyko transmisji horyzontalnej zakażenia. Chorzy na MDS i AML (HBsAb i HBcAb ujemni), zwłaszcza zależni od przetoczeń, powinni być zaszczepieni przeciwko HBV przed lub w trakcie leczenia [12].

Brak jest danych potwierdzających zasadność dodatkowych szczepień przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, meningokokom oraz ospie wietrznej, odrze, śwince i różyczce u dorosłych chorych na MDS i AML.

Zalecenia

- Wskazania dotyczące szczepień u chorych na MDS i AML powinny uwzględniać sposób leczenia, wiek i schorzenia współistniejące (AI).
- U chorych na MDS i AML poddawanych intensywnej chemioterapii zaleca się szczepienie przeciwko grypie – jedna dawka szczepionki inaktywowanej po zakończeniu leczenia (Bilu).
- U osób wymagających przetoczeń preparatów krwiopochodnych wskazane jest rozważenie szczepienia przeciwko HBV (pacjenci HBsAb i HBcAb ujemni) (CIIu).

Wskazania do przeprowadzenia szczepień ochronnych u chorych na przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne

U chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (*chronic myeloid leukemia* – CML) obserwowano w przeszłości zwiększoną częstość zakażeń układu oddechowego oraz skóry [13]. Obecnie chorzy na CML są leczeni inhibitorami kinazy tyrozynowej (*tyrosine kinase inhibitor* – TKI), które zwiększają ryzyko reaktywacji zakażenia HBV [14]. Dlatego też zgodnie z rekomendacjami EMA (*European Medicines Agency*) zaleca się badanie wszystkich chorych na CML w kierunku HBV przed rozpoczęciem leczenia. Terapia TKI zmniejsza ponadto skuteczność niektórych szczepień ochronnych, np. przeciwko pneumokokom, natomiast odpowiedź na szczepienie przeciwko grypie jest podobna jak u ludzi zdrowych [13, 15]. Inhibitory kinazy tyrozynowej nowej generacji (nilotinib, dasatinib) zwiększają

ryzyko infekcji oportunistycznych, np. *Pneumocystis jirovecii* – dane te pochodzą jedynie z publikacji typu *case report* [16].

U chorych na nowotwory mieloproliferacyjne leczonych ruksolitynibem obserwuje się zwiększone ryzyko zakażeń, w szczególności półpaśca i infekcji oportunistycznych [17, 18]. Podobnie jak u osób leczonych TKI, również leczenie ruksolitynibem może zmniejszać skuteczność szczepień ochronnych [19].

Zalecenia (chorzy na CML leczeni TKI oraz chorzy na nowotwory mieloproliferacyjne leczeni ruksolitynibem)

- Wskazania dotyczące szczepień powinny uwzględniać sposób leczenia, wiek i schorzenia współistniejące.
- Szczepienie przeciwko grypie jest zalecane u chorych na CML (Bilu), przy czym leki z grupy podwójnych inhibitorów BCR-ABL/scr (dasatinib, bosutinib) mogą wykazywać większe działanie immunosupresyjne. Jedna dawka szczepionki wydaje się wystarczająca, aby uzyskać miano ochronne przeciwciał.
- U chorych na CML zaleca się szczepienie przeciwko pneumokokom: PCV13 i PPSV23 (co najmniej 8 tygodni po PCV13) (CIIu).
- Szczepionki żywe są przeciwwskazane u pacjentów leczonych TKI lub ruksolitynibem (DIII).
- U chorych wymagających przetoczeń preparatów krwiopochodnych wskazane jest rozważenie szczepienia przeciwko HBV (pacjenci HBsAb i HBcAb ujemni).

Nowotwory limfoproliferacyjne

Wskazania do przeprowadzenia szczepień ochronnych u chorych na szpiczaka plazmacytowego

Szpiczak plazmacytowy (*multiple myeloma* – MM) należy do grupy najczęstszych nowotworów hematologicznych i dotyczy przede wszystkim populacji osób starszych z medianą wieku zachorowania zbliżoną do 70 lat [20]. Zwiększona podatność na zakażenia u chorych na MM wynika ze złożonych defektów odporności humoralnej i komórkowej zależnych od procesu nowotworowego, czynników ryzyka związanych z powikłaniami choroby, a także działania immunosupresyjnego stosowanego leczenia [21].

Częstość zakażeń u chorych na MM jest około 15-krotnie wyższa niż w populacji ogólnej, ryzyko ich wystąpienia jest największe w czasie pierwszych 4 miesięcy od rozpoczęcia chemioterapii pierwszej linii, przy czym stanowią one przyczynę zgonu około 10% chorych w ciągu pierwszych 2 miesięcy od rozpoznania [22, 23]. Do najczęstszych rodzajów infekcji bakteryjnych w MM należą zakażenia dróg oddechowych wywołane przez *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus* sp. i *Hemophilus influenzae* oraz zakażenia układu moczowego powodowane przez *Escherichia coli*. Immunosupresyjne działanie glikokortykosteroidów zwiększa ryzyko infekcji wirusowych i grzybiczych, przy czym ryzyko grypy jest 6-krotnie większe niż w populacji osób zdrowych [23, 24]. Ponadto u pacjentów leczonych inhibitorami proteasomu obserwuje się tendencję do reaktywacji wirusów rodzaju *Herpes*.

Skuteczność szczepień u chorych na MM jest mniejsza w porównaniu ze zdrową populacją, wykazano jednak, że szczepienia przeciwko pneumokokom i grypie mogą powodować wytworzenie odpowiednich

przeciwciał u kilkunastu do kilkudziesięciu procent chorych na MM [25, 26]. Szczepienia mogą być przeprowadzone u chorych leczonych lenalidomidem, który może zwiększać ich skuteczność [27].

Zalecenia

- U wszystkich chorych na MM zaleca się szczepienie przeciwko pneumokokom: PCV13 i PPSV23 (co najmniej 8 tygodni po PCV13). Szczepienie powinno być przeprowadzone jak najwcześniej po rozpoznaniu choroby i przed rozpoczęciem chemioterapii, a jeżeli nie jest to możliwe, w okresie remisji po zakończeniu określonej linii leczenia lub w czasie leczenia podtrzymującego (BII).
- U wszystkich chorych na MM zaleca się coroczne szczepienie przeciwko grypie – jedna dawka szczepionki inaktywowanej (AII).
- W związku ze zwiększoną częstością zakażeń o tej etiologii u chorych na MM należy rozważyć szczepienie przeciwko *Haemophilus influenzae* i *Meningococcus* sp. (CIII).
- U chorych wymagających przetoczeń preparatów krwipochodnych wskazane jest rozważenie szczepienia przeciwko HBV (pacjenci HBsAb i HBcAb ujemni) (CII).

Wskazania do przeprowadzenia szczepień ochronnych u chorych na chłoniaki

Zaburzenia odporności obserwowane w przebiegu chłoniaków wpływają na zwiększone ryzyko występowania infekcji: inwazyjna choroba pneumokokowa występuje 5-10 razy częściej w porównaniu z populacją ogólną, a ryzyko rozwoju płucaka jest zwiększone 2-3,5-krotnie [28-30]. Największe ryzyko dotyczy osób powyżej 65. roku życia [31]. Powszechnie stosowane w terapii chłoniaków B-komórkowych przeciwciała monoklonalne anty-CD20 i powodowana nimi deplecja limfocytów B zwiększają ryzyko ciężkich zakażeń układu oddechowego, w tym grypy, reaktywacji wirusa zakażenia wątroby typu B (HBV) i w konsekwencji piorunującego zapalenia wątroby [32] oraz reaktywacji wirusa ospy wietrznej/płucaka [33]. Skuteczność szczepień przeciw grypie i pneumokokom przeprowadzonych u chorych na chłoniaki przed rozpoczęciem chemioterapii jest stosunkowo dobra [34, 35]. Natomiast u pacjentów szczepionych w trakcie leczenia mediana odpowiedzi na szczepienie jest niższa niż u osób zdrowych, co wykazano w odniesieniu do trójwartentnej inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie, której skuteczność wynosi około 30% [36, 37].

Należy pamiętać, że chorzy na chłoniaki leczeni rytuksymabem nie odpowiadają na szczepienia przeciw grypie, a także na inne stosowane szczepionki – na przykład przeciwko *Streptococcus pneumoniae* [36, 38]. Odpowiedź na szczepienia w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem jest bliska zeru [40, 41]. Podwójne szczepienie może poprawiać wyniki immunizacji [15]. Nie ma dowodów, aby zastosowanie przeciwciał anty-CD19 zwiększało ryzyko powikłań infekcyjnych, choć powodują one hipogammaglobulinemię i neutropenię [33].

Zalecenia

- Szczepienia u chorych na chłoniaki powinny być przeprowadzone najlepiej przed rozpoczęciem leczenia, w szczególności przed podaniem rytuksymabu. Jeśli nie jest to możliwe, immunizację należy przeprowadzić po zakończeniu skutecznego leczenia pierwszej lub kolejnej linii (AII).
- Zaleca się przeprowadzenie szczepienia przeciwko pneumokokom, zaczynając od szczepionki skoniugowanej (PCV13). Nie wcześniej niż po 8 tygodniach można podać szczepionkę polisacharydową (PPSV23) (BII).
- Zaleca się coroczne szczepienie przeciwko grypie – u chorych po zastosowaniu rytuksymabu zaleca się zastosowanie drugiego szczepienia, ponieważ skuteczność jednej dawki w tej grupie chorych jest niewielka [11, 12] (AII).
- U chorych bez wcześniejszej ekspozycji na wirusa zapalenia wątroby typu B (pacjenci HBsAb i HBcAb ujemni) należy wykonać szczepienie przeciwko wirusowi HBV (AII).

Wskazania do przeprowadzenia szczepień ochronnych u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową

U większości chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (*chronic lymphocytic leukemia* – CLL) występują złożone zaburzenia w układzie odporności. Najważniejszym klinicznie wykładnikiem niedoborów odporności jest hipogammaglobulinemia, obserwowana u 85% pacjentów. Zakażenia, głównie układu oddechowego, są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów chorych na PBL, zaś około 80% pacjentów ma powikłania infekcyjne w trakcie choroby [42, 43]. Chorzy z hipogammaglobulinemią są bardziej narażeni na infekcje bakteriami otoczkowymi, odnotowano wyższy odsetek zakażeń pneumokokami i *Haemophilus influenzae* typu b oraz odwrotną korelację między stężeniem IgG a częstością i ciężkością infekcji. Istotny wpływ na zaburzenia odporności u chorych na PBL ma leczenie, nie tylko chemioterapia czy przeciwciała monoklonalne, ale również nowe terapie celowane inhibitorami przewodzenia sygnału przez receptor limfocyty B (*B-cell receptor* – BCR) [44-47].

U chorych na CLL odpowiedź poszczepienna przeciw pneumokokom jest słaba – lepsze efekty można uzyskać u osób we wczesnych stadiach klinicznych [48, 49] oraz po zastosowaniu szczepionki skoniugowanej [50]. Szczepienia przeciw pneumokokom są zalecane u chorych na CLL, w miarę możliwości jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania. Odpowiedź na szczepienie przeciw grypie jest zróżnicowana i w zależności od badania waha się od 5-30% do 72-95% [48, 51, 52]. Ograniczoną skuteczność szczepienia (8-26%) obserwowano u chorych leczonych ibrutinibem, nawet w przypadku stosowania wyższych dawek szczepionki przeciw grypie [53, 55]. Odpowiedź na szczepienie przeciw *Haemophilus influenzae* jest zmienna (21-92%), większa skuteczność jest związana z młodszy wiekiem, wczesnym stadium choroby i prawidłowym stężeniem Ig [48, 49].

Zalecenia

- Zaleca się stosowanie szczepionek przeciw pneumokokom: PCV13 i PPSV23 (co najmniej 8 tygodni po PCV13), jeśli

to możliwe w momencie rozpoznania lub po aktywnej fazie leczenia (BII).

- Zaleca się coroczne stosowanie inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (AII).

Wskazania do przeprowadzenia szczepień ochronnych u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną

U chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (*acute lymphoblastic leukemia* – ALL) wykazano upośledzenie odporności zależnej przede wszystkim od niedoboru zróżnicowanych funkcjonalnie i fenotypowo limfocytów B [55-58]. Wykazano, że u większości pacjentów w wyniku chemioterapii, steroidoterapii, stosowania przeciwciał monoklonalnych anty-CD20 i anty-CD52 dochodzi do znacznego obniżenia stężenia, a nawet utraty swoistych przeciwciał uzyskanych w wyniku wcześniejszych szczepień: przeciw odrze u 29-60% chorych, przeciw różyczce u 72-90%, przeciw śwince u 29-92%, przeciw ospie wietrznej u 34%, przeciw *Haemophilus influenzae* typu B u 35-100%, przeciw *poliomyelitis* u 62-100%, przeciw tężcowi u 20-98% chorych [56, 57].

Skuteczność immunizacji u chorych na ALL po szczepieniach ochronnych jest zróżnicowana, niższa w porównaniu ze zdrową populacją, zwłaszcza w odniesieniu do szczepionek przeciw grypie (22-88%) i pneumokokom (33-100%), przy czym większość danych pochodzi z badań przeprowadzonych w populacji dziecięcej [59, 60]. U większości chorych na ALL szczepionych po zakończeniu leczenia udaje się uzyskać skuteczną immunizację [59-63].

Zalecenia

- U wszystkich chorych zalecane jest coroczne szczepienie przeciw grypie (Allu).
- U wszystkich pacjentów zalecane jest szczepienie przeciw pneumokokom: PCV13 i ewentualnie PPSV23 (co najmniej 8 tygodni po PCV13) (Allu).
- U chorych bez wcześniejszej ekspozycji na wirusa zapalenia wątroby typu B (pacjenci HBsAb i HBcAb ujemni) należy wykonać szczepienie przeciwko wirusowi HBV (All).

Wskazania do przeprowadzenia szczepień ochronnych po splenektomii i z czynnościową asplenią

Asplenia, inaczej brak śledziony (wrodzony lub po splenektomii), oraz zaburzenia funkcji tego narządu (czynnościowa asplenia) to najczęstsze przyczyny zagrażających życiu uogólnionych zakażeń bakteriami otoczkowymi: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* typ B [64]. Opisano wiele defektów immunologicznych związanych z usunięciem śledziony, a jednym z najistotniejszych jest brak możliwości „oczyszczania” krwi z bakterii otoczkowych, które są odporne na opsonizację przez immunoglobuliny i/lub dopełniacz. Zaburzenia w odpowiedzi odpornościowej u chorych po splenektomii łatwo prowadzą do „przedostania się” bakterii do krążenia ogólnoustrojowego i rozwoju wysoko śmiertelnego zespołu OPSI (*overwhelming postsplenectomy infection*) [65, 66]. Ryzyko zgonu w przebiegu posocznicy po splenektomii jest od 50 do 350 razy wyższe niż z powodu uogólnionego

zakażenia u osób zdrowych. Aż 68% chorych umiera w ciągu 24 godzin, a 80% w ciągu 48 godzin [64, 67]. Najczęstszą przyczyną posocznicy i OPSI u chorych po splenektomii jest *Streptococcus pneumoniae*. Ryzyko wystąpienia ciężkiego uogólnionego zakażenia spowodowanego przez ww. bakterie wynosi rocznie 1:800 dorosłych chorych po splenektomii. Pozostałe dwie bakterie otoczkowe, przeciwko którym dostępne są szczepionki: *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* typ B, rzadziej (ok. 25%) są przyczyną uogólnionych zakażeń. Z innych drobnoustrojów, które stanowią zagrożenie dla ww. chorych, wymienia się: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* oraz bakterie z grupy *Salmonella* i *Klebsiella* [64].

Zalecenia

- U chorych z brakiem lub dysfunkcją śledziony zaleca się szczepienia ochronne przeciw *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* oraz *Haemophilus influenzae* typ B.
- Z uwagi na poważne powikłania i zwiększone ryzyko wystąpienia wtórnych zakażeń bakteryjnych u chorych z asplenią, zaleca się coroczne szczepienia (najlepiej wrzesień-październik) przeciw grypie [3]. Rekomendacje dotyczą zarówno 3-, jak i 4-walentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie. Jeżeli nie udało się podać szczepionki na początku sezonu grypowego, to szczepienie należy wykonać w okresie późniejszym, nawet w marcu-kwietniu, gdyż zachorowania na grypę zdarzają się przez cały rok.
- Szczepienia przeciw grypie i bakteriom otoczkowym *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* powinny być wykonane minimum 2 tygodnie przed splenektomią lub w przypadku nagłej splenektomii optymalnie jest rozpocząć immunizację przed upływem tygodnia po zabiegu.
- W opisanym poniżej przedziale czasowym rekomendowane jest podanie następujących szczepionek:
 - 1 dawka PCV13, a następnie po co najmniej 8 tygodniach 1 dawka PPSV23,
 - 1 dawka szczepionki skoniugowanej Hib,
 - 2 dawki szczepionki 4-walentnej skoniugowanej przeciw meningokokom w odstępie 8 tygodni pomiędzy szczepieniami, a następnie po 4 tygodniach 1-2 dawki szczepionki przeciw serotypowi B.
- Wyżej wymienione szczepienia wykonuje się w dowolnej kolejności z zachowaniem minimalnych wyżej podanych odstępów pomiędzy szczepionkami tego samego typu (ten sam rodzaj szczepionki). W przypadku immunizacji różnymi drobnoustrojami (różne szczepionki) nie ma konieczności zachowania przerw między szczepieniami. Jednak z uwagi na możliwość wystąpienia odczynów poszczepiennych proponuje się zachowanie przerw 1-2-tygodniowych.
- Po 5 latach należy podać dawkę przypominającą PPSV23 oraz rozważyć szczepionkę 4-walentną skoniugowaną przeciw meningokokom.
- Nie zaleca się szczepienia przeciw gruźlicy po zabiegu usunięcia śledziony [3]. Szczepienie takie powinno być wykonane 4 tygodnie przed zabiegiem splenektomii.

Szczepienia dotyczące rodziny i osób przebywających w najbliższym otoczeniu chorych na nowotwory hematologiczne

W odniesieniu do osób z najbliższego otoczenia chorych na nowotwory hematologiczne, włączając w to personel medyczny, zaleca się przede wszystkim szczepienia przeciwko grypie, powtarzane co roku. Istotne znaczenie ma polityka szpitala, ponieważ tam, gdzie wprowadzono możliwość finansowania szczepienia z budżetu szpitalnego, znacząco poprawił się stan immunizacji personelu medycznego, co wpłynęło zarówno na ochronę pacjentów, jak i na oszczędności związane z niższą absencją chorobową pracowników. Zastosowanie szczepionek żywych (przeciwko VZV i rotawirusowi) powinno skutkować ograniczeniem kontaktu z chorym przez około 2-4 tygodnie.

Szczepienia związane z wyjazdami do krajów egzotycznych

Pacjenci obciążeni nowotworami hematologicznymi mogą planować podróż do krajów egzotycznych w remisie choroby onkologicznej, w okresie, w którym można już bezpiecznie przeprowadzić immunizację czynną. Przynajmniej 6 tygodni przed planowanym wyjazdem powinni udać się na konsultację do poradni medycyny podróży w celu zaplanowania profilaktyki przeciwnieinfekcyjnej [1]. Zalecenia dotyczące szczepień wymaganych w przypadku podróży do krajów egzotycznych są publikowane na stronie Centrum Medycyny Morskiej i Tropikalnej (<http://ucmmi.gdynia.pl/index.php/ct-menu-item-17/ct-menu-item-23/25-articles/310-punkt-szczepien>). Podróżując do krajów azjatyckich i afrykańskich, wskazane jest szczepienie przeciwko polio, tężcowi, błonicy, durowi brzuszemu oraz wirusowemu zapaleniu wątroby typu A (*hepatitis A virus* – HAV). Szczepienie przeciw HAV zalecane jest w przypadku podróży do wszystkich obszarów z podwyższonym ryzykiem zakażenia. Dostępne w Polsce szczepionki zawierające inaktywowany wirus są wysoce immunogenne i zaleca się domięśniowe podanie 2 dawek w odstępie 6-12 miesięcy. Dodatkowo w niektórych krajach wymagane jest szczepienie przeciw żółtej febrze zawierające żywy atenuowany wirus. Decyzję o szczepieniu należy podjąć indywidualnie, kierując się poziomem immunokompetencji pacjenta [3]. Pacjenci niezaszczepieni powinni unikać obszarów endemicznych dla żółtej febrzy. Wymagany odstęp czasu od chemioterapii i immunoterapii dla szczepionek inaktywowanych i żywych jest taki sam jak w przypadku szczepionek standardowych, nie badano jednak odpowiedzi poszczepiennej u chorych na nowotwory hematologiczne [1].

UWAGI KOŃCOWE

Zakażenia należą do najczęstszych przyczyn chorobowości i śmiertelności chorych na nowotwory hematologiczne,

a stosowanie szczepień ochronnych może w istotnym stopniu wpłynąć na zmniejszenie częstości ich występowania. Nawet jeśli immunogenność szczepionek będzie mniejsza w porównaniu ze zdrową populacją, niepełna ochrona przed zakażeniami jest lepsza niż jej brak w przypadku rezygnacji z przeprowadzenia szczepień. Należy podkreślić, że wszystkie zalecane szczepienia są bezpieczne i można je bez obaw stosować u chorych na nowotwory.

W celu poprawy organizacji szczepień u chorych na nowotwory hematologiczne autorzy rekomendacji proponują:

1. Udzielanie pacjentom informacji o zalecanych szczepieniach, najlepiej w formie pisemnej.
2. Współpracę w zakresie szczepień pomiędzy ośrodkami hematologicznymi i lekarzami rodzinnymi.
3. Powołanie w ośrodku hematologicznym koordynatora, który będzie czuwał nad realizacją zaleceń dotyczących szczepień lub organizacją punktu szczepień w szpitalu, w którym znajduje się ośrodek.
4. Szeroko pojętą edukację dotyczącą znaczenia szczepień u chorych na nowotwory hematologiczne w środowisku medycznym.

Osobnym zagadnieniem, ale równie ważnym, jest zabieganie środowiska hematologicznego o refundację zalecanych szczepionek. Wysoki koszt szczepionek przekracza możliwości finansowe większości chorych, co często uniemożliwia skuteczną realizację programu szczepień.

Wkład autorów/Authors' contributions

AW, KBJ, BPJ, KG, KJ, JMZ, JR, SG, TR – przygotowanie poszczególnych części manuskryptu, ocena i akceptacja całego tekstu manuskryptu. IH, LG, AP – koncepcja i projekt pracy, przygotowanie poszczególnych części manuskryptu, opracowanie całości manuskryptu, ocena i akceptacja całego tekstu manuskryptu.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo/References

- [1] Tsigrelis C, Ljungman P. Vaccinations in patients with hematological malignancies. *Blood Rev* 2016;30:139–47.
- [2] Robin C, Beckerich F, Cordonnier C. Immunization in cancer patients: where we stand. *Pharmacol Res* 2015;92:23–30.
- [3] ecil-leukemia.com

- [4] Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;59:144.
- [5] Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, et al. National Comprehensive Cancer Network Guideline "Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections v1.2018 (www.nccn.org, dn. 21.02.2018).
- [6] Piekarska A, Giebel S, Basak G, et al. Szczepienia ochronne u chorych dorosłych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych – zalecenia sekcji do spraw zakażeń PALG. *Acta Haematol Pol* 2017;48:1–9.
- [7] Cherif H, Landgren O, Konradsen HB, Kalin M, Bjorkholm M: Poor antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccination suggests increased susceptibility to pneumococcal infection in splenectomized patients with hematological diseases. *Vaccine* 2006; 24:75–81.
- [8] Demichelli V, Jefferson T, Di Pietrantonio C, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2:CD004876.
- [9] Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, et al. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 (epub).
- [10] Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *N Engl J Med* 2015;372:1114–25.
- [11] Isturis R, Webber C. Prevention of adult pneumococcal pneumonia with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: CAPiTA, the community acquired pneumonia immunization trial in adults. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2015;11:1825–1827.
- [12] Mallet V, van Bommel F, Doering C, et al. Management of viral hepatitis in patients with hematological malignancy and in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: recommendation of the 5th European Conference on Infection in Leukaemia (ECIL-5). *Lancet Infect Dis* 2016;16:606–617.
- [13] Titmarsh GJ, McMullin MF, McShane CM, Clarke M, Engels EA, Anderson LA. Community-acquired infections and their association with myeloid malignancies. *Cancer Epidemiol* 2014;38:56–61.
- [14] de Lavallade H, Khoder A, Hart M, et al. Tyrosine kinase inhibitors impair B-cell immune responses in CML through off-target inhibition of kinases important for cell signaling. *Blood* 2013;122:227–38.
- [15] de Lavallade H, Garland P, Sekine T, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica* 2011;96:307–14.
- [16] Chang H, Hung YS, Chou WC. Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients receiving dasatinib treatment. *Int J Infect Dis* 2014;25:165–167.
- [17] Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A, Squizzato A. Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 2018;93(3):339–347.
- [18] Wysham NG, Sullivan DR, Allada G. An opportunistic infection associated with ruxolitinib, a novel janus kinase 1,2 inhibitor. *Chest* 2013;143:1478–1479.
- [19] Heine A, Brossart P, Wolf D. Ruxolitinib is a potent immunosuppressive compound: is it time for anti-infective prophylaxis? *Blood* 2013;122:3843–3844.
- [20] Dmoszyńska A, Usnarska-Zubkiewicz L, Walewski J, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskracji plazmocytozowych na rok 2017. *Acta Haematol Pol* 2017;48:55–103.
- [21] Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007;138:563–579.
- [22] Augustson BM, Begum G, Dunn JA, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002-Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol* 2005;23:9219–9226.
- [23] Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1211–1225.
- [24] Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica* 2015;100:107–13.
- [25] Alemu A, Richards JO, Oaks MK, Thompson MA. Vaccination in Multiple Myeloma: Review of Current Literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16:495–502.
- [26] Hahn M, Schnitzler P, Schweiger B, et al. Efficacy of single versus boost vaccination against influenza virus in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2015;100:e285–8.
- [27] Palazzo M, Shah GL, Copelan O, et al. Revaccination after autologous hematopoietic stem cell transplantation is safe and effective in patients with multiple myeloma receiving lenalidomide maintenance. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;S1083-8791(17): 31825–6.
- [28] Lindstrom V, Aittoniemi J, Lyytikäinen O, et al. Invasive pneumococcal disease in patients with haematological malignancies before routine use of conjugate vaccines in Finland. *Infect Dis (Lond)* 2016;48:399–402.
- [29] Wong A, Marrie TJ, Garg S, Kellner JD, Tyrrell GJ. Increased risk of invasive pneumococcal disease in haematological and solid-organ malignancies. *Epidemiol Infect* 2010;138:1804–1810.
- [30] Hansson E, Forbes HJ, Langan SM, Smeeth L, Bhaskaran K. Herpes zoster risk after 21 specific cancers: population-based case-control study. *Br J Cancer* 2017;116:1643–1651.
- [31] Yenikomshian MA, Guignard AP, Haguinet F, et al. The epidemiology of herpes zoster and its complications in Medicare cancer patients. *BMC Infect Dis* 2015;15:106.
- [32] Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, et al. Clinical characteristics and molecular analysis of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen-negative patients during or after immunosuppressive or cytotoxic chemotherapy. *J Gastroenterol* 2016;51:1081–1089.
- [33] Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an Infectious Diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clin Microbiol Infect* 2018;24 Suppl 2:S71–S82.
- [34] Landgren O, Bjorkholm M, Konradsen HB, et al. A prospective study on antibody response to repeated vaccinations with pneumococcal capsular polysaccharide in splenectomized individuals with special reference to Hodgkin's lymphoma. *J Intern Med* 2004;255:664–673.
- [35] Bedognetti D, Ansaldi F, Zanardi E, et al.: Seasonal and pandemic (A/H1N1 2009) MF-59-adjuvanted influenza vaccines in complete remission non-Hodgkin lymphoma patients previously treated with rituximab containing regimens. *Blood* 2012;120:1954–1957.

- [36] La Torre G, Mannocci A, Colamesta V, D'Egidio V, Sestili C, Spadea A. Influenza and Pneumococcal Vaccination in Hematological Malignancies: a Systematic Review of Efficacy, Effectiveness, and Safety. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016;8:e2016044.
- [37] Bedognetti D, Zoppoli G, Massucco C, et al. Impaired response to influenza vaccine associated with persistent memory B cell depletion in non-Hodgkin's lymphoma patients treated with rituximab-containing regimens. *J Immunol* 2011;186:6044–6055.
- [38] Svensson M, Dahlin U, Kimby E. Better response with conjugate vaccine than with polysaccharide vaccine 12 months after rituximab treatment in lymphoma patients. *Br J Haematol* 2012;156:407–409.
- [39] Takata T, Suzumiya J, Ishikawa T, Takamatsu Y, Ikematsu H, Tamura K. Attenuated antibody reaction for the primary antigen but not for the recall antigen of influenza vaccination in patients with non-Hodgkin B-cell lymphoma after the administration of rituximab-CHOP. *J Clin Exp Hematol* 2009;49:9–13.
- [40] Yri OE, Torfoss D, Hungnes O, et al. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. *Blood* 2011;118:6769–6771.
- [41] Ide Y, Imamura Y, Ohfuji S, et al. Immunogenicity of a monovalent influenza A(H1N1)pdm09 vaccine in patients with hematological malignancies. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:2387–2394.
- [42] Crassini KR, Zhang E, Balendran S, et al. Humoral immune failure defined by immunoglobulin class and immunoglobulin G subclass deficiency is associated with shorter treatment-free and overall survival in Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Br J Haematol* 2018;181(1):97–101.
- [43] Mauro FR, Morabito F, Vincelli ID, et al. Clinical relevance of hypogammaglobulinemia, clinical and biologic variables on the infection risk and outcome of patients with stage A chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2017;57:65–71.
- [44] Williams AM, Baran AM, Meacham PJ, et al. Analysis of the risk of infection in patients with chronic lymphocytic leukemia in the era of novel therapies. *Leuk Lymphoma* 2018;59:625–632.
- [45] Sun C, Tian X, Lee YS, et al. Partial reconstitution of humoral immunity and fewer infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Blood* 2015;126:2213–9.
- [46] Long M, Beckwith K, Do P, et al. Ibrutinib treatment improves T cell number and function in CLL patients. *J Clin Invest* 2017;127:3052–3064.
- [47] Varughese T, Taur Y, Cohen N, et al. Serious infections in patients receiving ibrutinib for treatment of lymphoid malignancies. *Clin Infect Dis* 2018;67(5):687–692.
- [48] Hartkamp A, Mulder AH, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, Biesma DH. Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccinations in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine* 2001;19:1671–7.
- [49] Sinisalo M, Aittoniemi J, Oivanen P, et al. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2001;114:107–10.
- [50] Pasiarski M, Rolinski J, Grywalska E, et al. Antibody and plasmablast response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in chronic lymphocytic leukemia patients-preliminary report. *PLoS One* 2014;9:e114966.
- [51] van der Velden AM, Mulder AH, Hartkamp A, et al. Influenza virus vaccination and booster in B-cell chronic lymphocytic leukaemia patients. *Eur J Intern Med* 2001;12:420–424.
- [52] Rapezzi D, Sticchi L, Racchi O, et al. Influenza vaccine in chronic lymphoproliferative disorders and multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2003;70:225–30.
- [53] Sun C, Gao J, Couzens L, et al. Seasonal Influenza Vaccination in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Ibrutinib. *JAMA Oncol* 2016;2:1656–1657.
- [54] Douglas AP, Trubiano JA, Barr I, et al. Ibrutinib may impair serological responses to influenza vaccination. *Haematologica* 2017;102: e397–e399.
- [55] Plotkin SA, Orenstein WA, Ofifit PA. Vaccine 6th ed., Saunders, Philadelphia 2013.
- [56] Saghaian-Hedengren S, Söderström I, Sverremark-Ekström E, et al. Insights into defective serological memory after acute lymphoblastic leukaemia treatment: The role of the plasma cell survival niche, memory B-cells and gut microbiota in vaccine responses. *Blood Rev* 2018;32:71–80.
- [57] Centre for Disease Control, Immunization Program, Section III – Immunization of Special Populations, January 2010. http://www.bccdc.ca/NR/rdonlyres/AD481BC8-EBBD-45FF-A085-C797C76C2BCB/0/SectionIII_ImmunizationofSpecialPopulationsJune2014.pdf.
- [58] Esposito S, Cecinati V, Brescia L, Principi N. Vaccination in children with cancer. *Vaccine* 2010;28:3278–3284.
- [59] Shahgholi E, Ehsani MA, Salamati P, et al. Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in children with acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:716–720.
- [60] Hung TY, Kotecha RS, Blyth CC, et al. Immunogenicity and safety of single-dose, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric and adolescent oncology patients. *Cancer* 2017;123:4215–422.
- [61] Zengin E, Sarper N. Humoral immunity to diphtheria, tetanus, measles, and hemophilus influenzae type b in children with acute lymphoblastic leukemia and response to re-vaccination. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:967–972.
- [62] Lehrnbecher T, Schubert R, Allwinn R, et al. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia: a pilot study comparing different schedules. *Br J Haematol* 2011;152:754–757.
- [63] Bochennek K, Allwinn R, Langer R, et al. Differential loss of humoral immunity against measles, mumps, rubella and varicella-zoster virus in children treated for cancer. *Vaccine* 2014;32:3357–3361.
- [64] Mikołuc B, Motkowski R, Zagórecka E, et al. Proponowany standard zapobiegania zakażeniom bakteriami otoczkowymi dzieci i osób dorosłych z brakiem i dysfunkcją śledziony. *Standardy Medyczne/ Pediatria* 2014; T12: 89–95, 207–2015.
- [65] Opal SM. Splenectomy and splenic dysfunction. In: Cohen J, Powderly WG, eds. *Infectious Diseases*. 3rd ed. St. Louis: Mosby 2010.
- [66] Rodeghiero F, Ruggeri R. Short- and long-term risks of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indications? *Br J Haematol* 2012;158:16–29.
- [67] Melles DC, de Marie S. Prevention of infections in hyposplenic and asplenic patients: an update. *Neth J Med* 2004;62:45–52.